

世界华人消化杂志®

**WORLD CHINESE
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2003 年 11 月 15 日 第 11 卷 第 11 期 (Volume 11 Number 11)



11/2003

ISSN 1009-3079



9 771009 307001

名誉总编辑

潘伯荣

总编辑

马连生

World Journal of Gastroenterology 被 SCI®-E, Research Alert®, Current Contents®/Clinical Medicine, Journal Citation Reports® Index Medicus, MEDLINE, Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica 收录。2002 年 JCR® 报告 WJG 影响因子 2.532。世界华人消化杂志® 被 Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica 收录。2001 年中国科技期刊引证报告: 世界华人消化杂志® 影响因子 3.733, WJG 影响因子 2.920。

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

● 目 次 ● 2003 年 11 月 15 日 第 11 卷 第 11 期 (总第 115 期)

述 评

- 1661 创办具有中国特色的国际先进水平的 WJG: 2004 年由月刊改为半月刊 马连生, 潘伯荣, 马景云, 徐家祚, 应协中, 王先林, 陆汉明, 夏华向, 张建中, 苏勤, 任师颜, 朱立, 朱丽虹, 吕有勇
1665 细胞分化与食管鳞状细胞癌 孔建平, 刘芝华, 吴昊
1670 轮状病毒致病机制研究进展 王大燕, 王健伟, 于修平, 洪涛

肝 癌

- 1674 小鼠甲胎蛋白基因的克隆真核表达载体构建及表达鉴定 田耕, 易继林
1677 原发性肝细胞癌中 PITG 和 c-myc 基因表达的研究 金中元, 程瑞雪, 郑长黎, 郑晖
1682 肝细胞癌变过程中 cyclin D1 的异常表达与端粒酶活性的相关分析及意义 李宝杰, 王新红, 曲波
1686 HCC 合并阻塞性黄疸 ERCP164 例 樊彪, 潘亚敏, 沈丽, 胡冰, 吴萍, 王书智, 周岱云

基础研究

- 1690 巨噬细胞 Smad4 反义基因转移及对细胞外基质合成的抑制作用 徐新保, 冷希圣, 何振平, 梁志清
1694 冷冻保存再灌注期间离体肝组织内氧自由基及 $[Ca^{2+}]_i$ 对 p38MAPK 激活的影响 王西, 田伏洲, 汤礼军, 张晓璋
1699 大黄素对大鼠结肠环行平滑肌细胞 $[Ca^{2+}]_i$ 的影响 马涛, 齐清会, 简序, 费乃昕
1703 大肠癌细胞可产生趋化因子 IP-10 杨春康, 陈道达, 田源, 张景辉
1706 干扰素对野生型 p53 转染的结肠癌细胞株 SW480 的影响 张桂英, 徐美华, 谢兆霞, 何春梅
1711 大鼠胃黏膜损伤修复时早期应答基因 c-Jun 及 c-met 的表达 姚永莉, 徐波, 宋子刚, 张万岱

临床研究

- 1715 功能性消化不良患者症状分型、胃排空功能、胃肠激素水平的相关性 唐虹卫, 黄裕新, 徐海峰, 高巍, 周润锁, 尚磊, 王庆莉, 高峰, 安晓丽
1720 肝硬化患者血清和腹水 CA125 升高 肖文斌, 刘玉兰
1723 α -2b 干扰素治疗慢性乙型肝炎的前瞻性研究 熊锦华, 胡大荣, 张成平, 范公愚, 刘勇, 闻炜

焦点论坛

- 1727 胃干细胞 王天德, 展玉涛
1730 肠道干细胞 姜佳丽, 王虹, 展玉涛
1732 胃肠道间质瘤干细胞 王虹, 展玉涛
1735 肝性干细胞 展玉涛, 任继萍
1738 肝脏干细胞 展玉涛, 毕泰山
1740 胰腺干细胞 姜佳丽, 万小平, 张敏, 展玉涛

文献综述

- 1743 乙型肝炎病毒 e 抗原阴性慢性乙型肝炎患者抗病毒治疗 董青, 成军
1749 HGF/SF、c-met 基因信号异常与胃肠道恶性肿瘤 李宏武, 单吉贤
1752 幽门螺杆菌对胃激素的影响 郭王, 郭霞, 姚希贤
1755 胃癌组织生长抑素及其受体的表达与 EGF、VEGF 的影响 李秋萍, 徐军全, 李红梅, 张利华
1760 结、直肠癌临床病理分期系统及其临床意义 卿三华
1764 铂佐剂机制及其纳米化前景 何萍, 吕凤林, 任建敏, 何凤慈
1769 RNA 干扰的抗病毒效应 李中, 范学工
1773 Peutz-Jeghers 综合征 赵喜荣, 康进春, 吕有勇
1777 食管癌中的等位基因缺失 李洁, 刘芝华
1782 溃疡性结肠炎发病机制及其研究进展 周琦, 林平, 潘慧, 梅林
1787 蛋白酶激活受体-2 与胃肠道疾病的研究进展 朱雄伟, 王强, 温光保, 李兆申

研究快报

- 1793 轮状病毒胃肠炎与表皮生长因子关系初步研究 吴建森, 姚英民
1794 尿毒症患者透析前后胃肌电活动的研究 武立群, 王虹, 顾清, 张悦, 李松扬
1796 消炎痛和幽门螺杆菌在胃溃疡致病中的相互作用研究 迟晶, 赵金满, 于继红, 傅宝玉
1797 原发性肝癌乙型肝炎病毒 mRNA 的表达及其意义 陈晓晓, 刘颖斌, 时开同, 彭淑娟, 彭承宏, 史留斌, 沈宏伟
1800 MDM2 基因扩增和蛋白表达与胃癌相关性的研究 孙利平, 李岩, 张宁, 姜乃佳, 付伟, 薛一雷
1802 HBsAg 疫苗对非溶细胞性和溶细胞性细胞免疫应答的影响 熊一力, 贾彦征, 施理, 张宜俊

研究快报

- 1804 P27kip1、CyclinE 和 CyclinA 在胃癌中的表达及意义 金顺花, 朴熙雄, 金海峰, 朴凤顺, 许强
1807 血管紧张素 II 对大鼠 HSC 合成 PAI-I 的影响及 NO 的干预作用 张磊, 李定国, 尤汉宇, 刘清华, 宗喜华, 陆汉明

临床经验

- 1809 TTF1 在正常及损伤胃黏膜中的表达改变 任建林, 卢维正, 王琳, 陈建民, 施华芳, 叶震世, 吴艳环, 钟燕, 林近江, 林琛, 潘金水, 罗金燕
1811 肝性脊髓病 8 例 王春平, 冯永毅, 苏淑慧, 李迎新, 彭晓君
1812 直肠癌前哨淋巴结检测 102 例 魏寿江, 王树树, 赵国刚, 侯华芳
1814 功能性消化不良患者胃排空障碍与胃肠激素的关系 何美蓉, 宋子刚, 何春容
1816 上消化道流行病学研究 黄中平
1818 胃液抗 Hp IgA 测定对 Hp 根除治疗效果的判断 谢勇, 吕农华, 黄德强, 陈江, 徐泽, 王崇文
1820 原发性十二指肠癌 16 例 谢磊, 刘之武, 王志川
1822 丙型肝炎病毒母婴传播及羊水、乳汁和唾液的作用 王占英, 牛美智, 曹学强, 李颖, 乔光彦
1824 十二指肠癌 120 例 吴江, 邓长生
1825 乙肝病毒感染相关原发性肝癌 320 例 苏淑慧, 王春平, 李迎新, 冯永毅
1827 胆管癌组织 p53 和血管内皮生长因子表达与血管生成的相关性研究 陈勇军, 俞亚红, 丁志强
1830 奥曲肽治疗肠梗阻 25 例 张长青, 张荣珍, 吴伟岗, 黄贵毅
1832 理学检查慢性胃十二指肠炎症 280 例 谭允熙, 李增芬, 谭汇泉
1835 艾滋病患者中 HCV、HBV 及 HGV 的感染状况 骆嘉社, 桂希恩, 庄柯
1837 胆心反射及胆心综合征的诊治 卫洪波, 汪壮流, 杨柳, 李文胜, 陈勇, 唐秋林
1839 陕西部分农村 0-18 月婴幼儿肠道内微生物菌群状况研究 孙晓魁, 刘黎明, 郝炳华, 杨文方, 贾梅, Acheson K
1841 糖尿病患者胆囊排空功能与胃肠激素的关系 王艳军, 徐永泉, 林艳, 李士星
1843 慢性小肠性腹泻中的 IBS 吴杰, 邓昊, 贾贵贵, 陈时
1844 矿区居民幽门螺杆菌感染状况及危险因素分析 雷静静, 周力, 谭玉洁, 杨斌, 刘星峰, 杜纪恩
1848 直视微创胆道手术 52 例 姜伟青, 周建明, 陆军

病例报告

- 1851 分体联合手术治疗小儿原发性肝静脉海绵样变 1 例 方艳华, 朱新勇, 方石岗
1852 马内非青霉素 1 例 尹雯, 汪光强, 郑晓平, 彭国林
1853 胰性胸内 8 例 王平, 崔彦, 古敏, 刘子沛, 李锐鸣
1855 肾移植术后回肠结肠并出血、梗阻 1 例报告 金红旭, 张雪峰, 王正强

读者来信

- 1698 徐新保
1705 Ferenc SZALAY

封面故事

- 1664 复方健脾胃散 II 期临床研究方案讨论会在福州举行

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名
陈可冀 题写版权刊名
(月刊)
创刊 1993-01-15
改刊 1998-01-25
出版 2003-11-15
原名 新消化病学杂志

总编辑 陈可冀
黄家骝
黄志强
廖介寿
刘耕陶
袁法强
汤树敏
王宝恩
危北海
关益超
关成中

社长兼编辑 马进荣
中文编辑 潘伯荣
王理晖
英文编辑 朱丽红
排版 廖少华
校对 李天华

编辑 世界华人消化杂志编辑委员会

030001, 山西省太原市迎泽西大街 77 号

E-mail: wjcd@wjgnet.com

出版 世界胃肠病学杂志社

100023, 北京市 2345 信箱

E-mail: wjcd@wjgnet.com

http://www.wjgnet.com

电话 010185381892

传真 010185381893

印刷 北京科德印刷厂

发行 国内 北京报刊发行局

国外 中国图书贸易总公司

(100044, 北京 399 信箱)

订购 全国各地邮局

邮购 世界胃肠病学杂志社发行部

(100023, 北京市 2345 信箱)

电话 010185381892

传真 010185381893

2003 年版权归世界胃肠病学杂志社所有

本刊已被国内外

检索系统收录

美国《化学文摘(CA)》

荷兰《医学文摘/医学文摘(EM)》

俄罗斯《文摘杂志(PJ)》

中国科技论文统计与分析

中国学术期刊文摘

中国中医药信息资源网

中国生物医学文献光盘数据库

《中文科技资料目录(医药卫生)》

中国生物医学期刊目录数据库

中国医学文摘外科学分册(英文版)

中国医学文摘内科学分册(英文版)

特别声明

本刊刊登的所有文章不代表世界胃肠病学杂志社和本刊编委会的观点, 除非特别声明。本刊如有印刷质量问题, 请向本刊编辑部联系。

ISSN 1009-3079
CN 14-1260/R

邮发代号 82-262
国外代号 M 4481

国内定价 每册 24.00 元 全年 288.00 元

广告经营许可证
1401004000

www.wjgnet.com

MDM2 基因扩增和蛋白表达与胃癌相关性的研究

孙利平, 李 岩, 张 宁, 姜乃佳, 付 伟, 薛一雪

孙利平, 国医科大学附属第二医院 辽宁省沈阳市 110003
李岩, 张宁, 中国医科大学附属第二医院消化内科 辽宁省沈阳市 110004
姜乃佳, 中国医科大学附属第一医院肿瘤外科 辽宁省沈阳市 110001
付伟, 薛一雪, 中国医科大学神经生物学教研室 辽宁省沈阳市 110001
项目负责人: 李岩, 110004, 辽宁省沈阳市和平区三好街36号, 中国医科大学附属第二医院消化内科.
电话: 024-83956416
收稿日期: 2003-01-18 接受日期: 2003-03-28

摘要

目的: 研究癌基因mdm2在胃癌中的基因扩增和蛋白表达状况, 揭示mdm2与胃癌发生发展的相关性.

方法: 用RT-PCR和Western blot方法对胃癌细胞在mRNA、蛋白质水平上进行检测.

结果: mdm2的基因扩增阳性率在胃癌组织中较高, 其中低分化12.5%、中分化37.5%、高分化87.5%, 与正常组织比较有显著性差异($P < 0.05$), 且与病理分级有关($P < 0.05$). mdm2的蛋白表达阳性率在胃癌组织中较高, 其中低分化25%、中分化37.5%、高分化62.5%, 与正常组织比较有显著性差异($P < 0.05$), 与病理分级无关($P > 0.05$).

结论: mdm2的基因扩增和蛋白过表达参与胃癌的发生发展, 检测胃癌mdm2基因扩增对估计该肿瘤的预后可能有所帮助.

孙利平, 李岩, 张宁, 姜乃佳, 付伟, 薛一雪. MDM2基因扩增和蛋白表达与胃癌相关性的研究. 世界华人消化杂志 2003;11(11):1800-1801
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/11/1800.asp>

0 引言

胃癌是危害人类健康的主要恶性肿瘤之一, 基因异常表达是肿瘤发生的重要原因. 我们收集不同病理分类的胃癌标本, 检测mdm2在胃癌组织中的基因水平和蛋白表达, 进而分析mdm2与胃癌发生、发展及预后的关系, 为临床治疗胃癌提供分子生物学方面的依据.

1 材料和方法

1.1 材料 标本来源: 中国医科大学附属第二医院胃镜室及一院肿瘤外科手术胃癌标本, 取高分化、中分化、低分化各8例. 取6例正常胃窦组织为对照组. 主要试剂: MDM2抗体为美国Neomarkers公司产品; ECL (enhanced chemiluminescence, ECL)试剂盒为美国Santa Cruz公司产品; RNA提取试剂TRIzol购自Invitrogen公司; PCR试剂盒为TAKARA公司产品; RT-PCR引物由上海生物工程公司合成.

1.2 方法

1.2.1 Western印迹杂交 提取组织蛋白, 采用考马斯亮蓝法测定样品中的蛋白质含量. 取等蛋白量的样品, 电泳分离, 转印, 加入抗体室温杂交2 h, 用ECL试剂盒显色, X线片曝光, 并通过相应蛋白带的相对灰度值表示蛋白含量的变化.

1.2.2 RT-PCR 半定量测定 用TRIzol提取胃癌组织的RNA, 合成cDNA第一链. 应用primer Premier5软件设计引物, 取3 μ L cDNA用于PCR扩增, 扩增条件为: 建立25 μ L反应体系, 95 $^{\circ}$ C预变性90 s, 循环28次, 循环条件为: 94 $^{\circ}$ C变性30 s, 58 $^{\circ}$ C退火1 min, 72 $^{\circ}$ C延伸1 min. 循环结束后72 $^{\circ}$ C延伸10 min. 取10 μ L PCR产物进行电泳, EB染色, 扫描分析. mdm2基因拷贝数 = mdm2电泳带相对灰度值 / β -actin电泳带相对灰度值.

统计学处理 采用 χ^2 检验判断统计结果. $P < 0.05$ 具有统计学意义.

2 结果

2.1 Western免疫印迹杂交结果 经检测在胃癌中表达的MDM2高于对照组, 二者比较有显著性差异($P < 0.05$). 基因蛋白的表达与癌组织分化程度有一定关系图1. 高、中分化癌MDM2阳性率较高, 在低分化癌中阳性率较低, 但组间无显著性差异($P > 0.05$). 表达阳性率见表1.

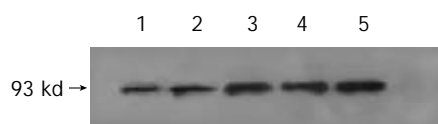


图1 Western免疫印迹杂交检测: 正常和胃癌组织中MDM2表达量的变化. 1: 正常胃组织; 2: 低分化胃癌; 3、4: 中分化胃癌; 5: 高分化胃癌.

表1 正常组织和胃癌组织中MDM2蛋白表达的阳性率

| | 正常 | 低分化胃癌 | 中分化胃癌 | 高分化胃癌 |
|--------|----|-------|-------|-------|
| 阳性 | 0 | 2 | 3 | 5 |
| 阴性 | 6 | 6 | 5 | 3 |
| 阳性率(%) | 0 | 25 | 37.5 | 62.5 |

$P < 0.05$ vs 正常组织.

2.2 RT-PCR 半定量测定结果 在胃癌组织中mdm2基因扩增量明显高于对照组, 二者比较有显著性差异($P < 0.05$). 基因的扩增与癌组织分化程度相关(图2). 高、中分化癌呈现出较高的扩增率, 在低分化癌中扩增率较低, 组间有显著性差异($P < 0.05$). 扩增阳性率见表2.

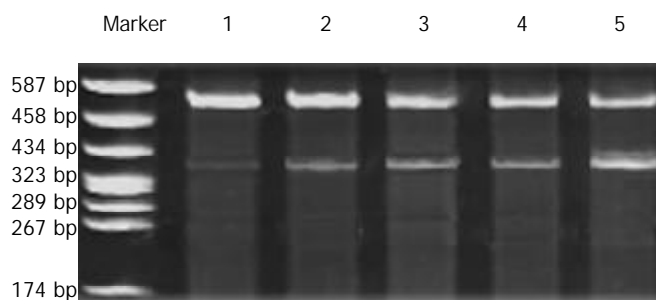


图2 RT-PCR检测: 正常和胃癌组织中mdm2 mRNA扩增量的变化。1: 正常胃组织; 2: 低分化胃癌; 3、4: 中分化胃癌; 5: 高分化胃癌。

表2 正常组织和胃癌组织中mdm2 mRNA扩增的阳性率

| | 正常 | 低分化胃癌 | 中分化胃癌 | 高分化胃癌 |
|--------|----|-------|-------|-------|
| 阳性 | 0 | 1 | 3 | 7 |
| 阴性 | 6 | 7 | 5 | 1 |
| 阳性率(%) | 0 | 12.5 | 37.5 | 87.5 |

P < 0.05 vs 正常组织。

3 讨论

mdm2是近年来发现的癌基因, 位于染色体12q13-14, mdm2体内最重要的作用是抑制野生型p53的激活转录功能和抗肿瘤活性。研究发现MDM2蛋白的过度表达导致同时表达的P53蛋白量减少, 突变引起的MDM2作用障碍导致P53的集聚和活化^[1]。mdm2可因野生型p53诱导而转录增强, 其表达产物MDM2蛋白又转而可与P53蛋白形成复合物, 封闭其转录活性, 此即所谓P53/MDM2负反馈调节环。此外, P53蛋白只在核内发挥作用, 其向核外转运可能以MDM2蛋白依赖的方式进行^[2], 通过这两种机制, MDM2蛋白将野生型P53蛋白控制较低的无活性水平。Meltzer^[3]提出, MDM2蛋白过表达和p53基因突变相似, 均可使p53基因功能丧失。mdm2除抑制抑癌基因p53产生, 其本身也有致癌作用。mdm2在细胞转化过程中起癌基因作用的证据很多^[4], 部分肿瘤既有mdm2的过度表达又有p53的突变, 此类患者的预后比仅有两种变化之一的患者差很多, 另外在哺乳期mdm2转基因小鼠的乳房上皮中有其过度表达, 使得细胞癌变也是证据。

有关胃癌相关基因扩增及表达的研究较多^[5-13], 而在胃癌中mdm2的表达鲜有报道。本实验经Westernblot方法检测, MDM2蛋白表达的阳性率在胃癌中较高, 与

正常组织相比有统计学意义, 提示MDM2蛋白表达异常在胃癌中的作用也是不容忽视的, 同时也进一步说明MDM2-P53功能异常是肿瘤发生中较为常见的分子机制。本实验经RT-PCR方法检测表明, mdm2基因的扩增与胃癌组织的分化程度有相关性, 这一现象提示mdm2的基因扩增可能与胃癌的恶性程度及预后有关。另外, 本实验结果可提示: 通过阻断P53-MDM2二者的相互作用或者降低MDM2含量, 或者将MDM2滞留于核内将会激活P53的肿瘤抑制功能, 同样可以增强P53的功能。这种假设已在人类肿瘤得到证实, 即恶性胶质瘤、人类颈部肿瘤^[14, 15], 国内亦有学者在肺癌细胞中得到证实^[16], 但胃癌方面的治疗作用还是空白, 有待进一步探索研究。

4 参考文献

- Kubbutat MH, Jones SN, Vousden KH. Regulation of p53 stability by Mdm2. *Nature* 1997;387:299-303
- Almog N, Rotter V. An insight into the life of p53: a protein coping with many functions. *Biochim Biophys Acta* 1998;1378: R43-R54
- Meltzer PS. MDM2 and p53: a question of balance. *J Natl Cancer Inst* 1994;86:1265-1266
- Freedman DA, Wu L, Levine AJ. Functions of the MDM2 oncoprotein. *Cell Mol Life Sci* 1999;55:96-107
- 孙燕翔. C-erbB-2表达与胃癌的预后关系. *世界华人消化杂志* 2002;10:1115
- 孙喜文, 申宝忠, 石美森, 戴旭东. CD44v6基因表达与胃癌危险因素的关系. *世界华人消化杂志* 2002;10:1129-1132
- 朱华乔, 罗和生, 余保平. cFLIP基因表达与胃癌的关系研究. *世界华人消化杂志* 2002;10:1329-1330
- 章希炜, 范萍, 杨宏宇, 杨力, 陈国玉. CK20 mRNA RT-PCR检测诊断胃癌微小转移. *世界华人消化杂志* 2002;10:1463-1464
- 肖鹏, 陈广斌, 贾宗智, 司斌团. 胃癌及转移淋巴结中P16和P15基因表达的意义. *世界华人消化杂志* 2002;10:98-100
- 王维, 罗和生, 余保平. 胃癌及癌前病变中hTERT基因和c-myc蛋白的表达意义. *世界华人消化杂志* 2002;10:258-261
- 杜建军, 窦科峰, 曹云新, 王中华, 王为忠, 高志清. 胃癌下调新基因CA11的功能研究. *世界华人消化杂志* 2002;10:525-529
- 孔祥东, 张思仲, 胡建坤, 肖翠英, 孙岩, 夏庆杰. 原发胃癌中p15基因及蛋白表达的异常. *世界华人消化杂志* 2001;9:513-516
- 张晓梅, 沈守荣, 王晓艳, 王洁如, 李江. 胃癌和大肠癌中肿瘤相关基因NGX6的表达. *世界华人消化杂志* 2002;10:873-876
- Arap W, Knudsen E, Sewell DA, Sidransky D, Wang JY, Huang HJ, Cavenee WK. Functional analysis of wild-type and malignant glioma derived CDKN2A beta alleles: Evidence for an RB-independent growth suppressive pathway. *Oncogene* 1997;15:2013-2020
- Liggett WH Jr, Sewell DA, Rocco J, Ahrendt SA, Koch W, Sidransky D. p16 and p16beta are potent growth suppressors of head and neck squamous carcinoma cell in vitro. *Cancer Res* 1996;56:4119-4123
- 高楠, 胡义德, 周决, 曹晓运, 曹也龙. 肺癌p14ARF和p16INK4a基因协同表达缺失及意义. *中国肺癌杂志* 2001;4:15-19



Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton,
CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

